

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5343267号
(P5343267)

(45) 発行日 平成25年11月13日 (2013.11.13)

(24) 登録日 平成25年8月23日 (2013.8.23)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/428 (2006.01)

A 6 1 K 31/428

A 6 1 K 31/7056 (2006.01)

A 6 1 K 31/7056

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 17/10 (2006.01)

A 6 1 P 17/10

請求項の数 9 (全 17 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-533511 (P2009-533511)
 (86) (22) 出願日 平成19年10月17日 (2007.10.17)
 (65) 公表番号 特表2010-506953 (P2010-506953A)
 (43) 公表日 平成22年3月4日 (2010.3.4)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/081685
 (87) 国際公開番号 W02008/049027
 (87) 国際公開日 平成20年4月24日 (2008.4.24)
 審査請求日 平成22年7月27日 (2010.7.27)
 (31) 優先権主張番号 60/851, 989
 (32) 優先日 平成18年10月17日 (2006.10.17)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 504452929
 スティーフェル・ラボラトリーズ・インコーポレーテッド
 アメリカ合衆国、デラウェア州 19808、ニューキャッスル、ウィルミントン、スイート 400、2711 センタービルロード、コーポレーション サービスカンパニー
 (74) 代理人 100117787
 弁理士 勝沼 宏仁
 (74) 代理人 100107342
 弁理士 横田 修孝
 (74) 代理人 100126099
 弁理士 反町 洋

最終頁に続く

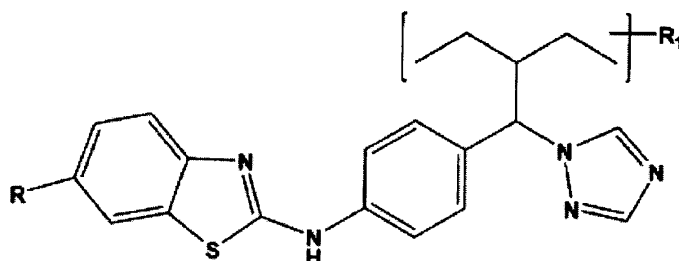
(54) 【発明の名称】 タラロゾール代謝物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 I で表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む、医薬組成物。

【化 1】



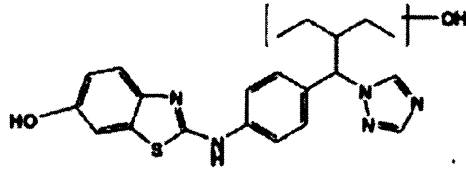
式 (I)

(式中、R は OH ; R₁ は H、OH、OSO₃H、O - g l y、または = O ; g l y はグルクロン酸塩またはその薬学的に許容可能な塩である)

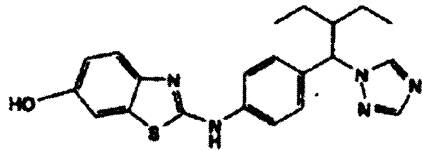
【請求項 2】

前記式 I で表される化合物は、下記化合物からなる群から選択される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

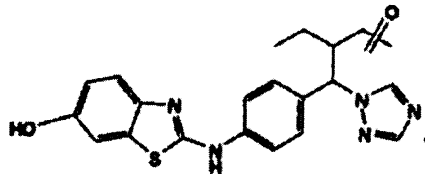
【化 2】



【化 3】



【化 4】



【請求項 3】

薬学的に許容可能なキャリアを更に含む、請求項 1 又は 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

効果的な量の前記式 I で表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩と、薬学的に許容可能なキャリアとを含む、角質化関連疾患を治療するための請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

効果的な量の前記式 I で表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩と、薬学的に許容可能なキャリアとを含む、角質化関連疾患を治療するための請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記角質化関連疾患は皮膚、髪または爪の疾患である、請求項 4 または 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記疾患は乾癬、ニキビ、光線性角化症、湿疹、酒さ、魚鱗癬、脱毛症または光損傷皮膚である、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

効果的な量の前記式 I で表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩と、薬学的に許容可能なキャリアとを含む、基底細胞癌または扁平上皮細胞癌を治療するための請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

効果的な量の前記式 I で表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩と、薬学的に許容可能なキャリアとを含む、基底細胞癌または扁平上皮細胞癌を治療するための請求項 2 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、タラロゾール（旧称「ランバゾール（rambazole）」）の新規な代謝物に関する。本出願はまた、皮膚、髪および爪に関連する様々な疾患への前記代謝物の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

タラロゾール（（R）-N-[4-[2-エチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾ

10

20

30

40

50

ール - 1 - イル) ブチル] フェニル] - 2 - ベンゾチアゾラミン) (旧称「ランバゾール」) は、新規な光学的に純粋なレチノイン酸代謝ブロック剤 (RAMBA) である。前臨床の *in vitro* 実験および動物実験では、乾癬、ニキビ、光損傷の治療にタラロゾールの塗布が効果的でありうることが実証されている。現在、中～重度の乾癬、さらに潜在的にはニキビの治療を目的として、経口用タラロゾールが開発されている (例えば、特許文献 1～3 を参照。当該特許文献はその全体を本明細書に援用する)。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【特許文献 1】米国特許第 6, 833, 375 号明細書

10

【特許文献 2】米国特許第 6, 486, 187 号明細書

【特許文献 3】米国特許第 6, 124, 330 号明細書

【非特許文献】

【0004】

【非特許文献 1】Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed. (Lippincott, Williams & Wilkins (2005))

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

有力な治療薬としてのタラロゾールの有望性に鑑みて、特定の動物種内におけるその代謝を調べたところ、新規な代謝物が単離・同定された。その中で特定の代謝物は治療薬、特には角質化に関連する疾患の治療薬として評価されるものであった。

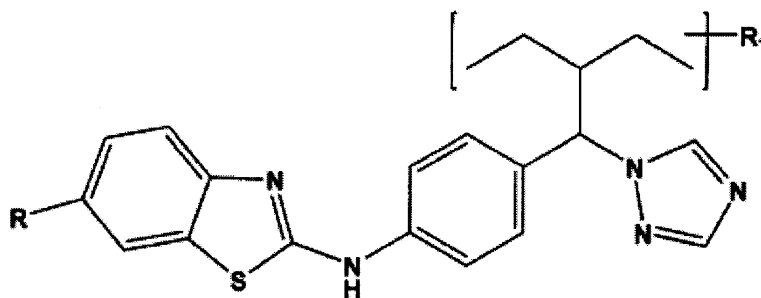
20

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明の一態様は、下記式 (I) で表される新規に単離されたタラロゾール代謝物である。

【化 1】



30

式 (I)

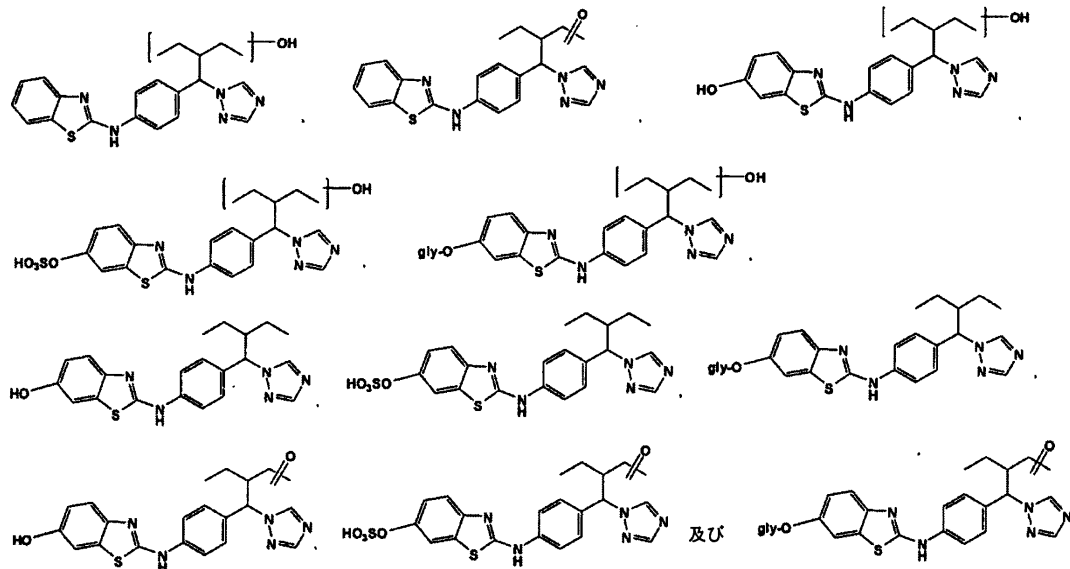
(式中、R は H、OH、OSO₃H、または O-gl y ; R₁ は H、OH、OSO₃H、O-gl y、または = O ; gl y はグルクロン酸塩またはその薬学的に許容可能な塩である (ただし、R が H のとき R₁ は H ではない))

40

【0007】

本発明の別の態様は、下記化合物からなる群から選択される化合物である。

【化 2】



10

【0008】

本発明の更に別の態様は、温血哺乳動物における角質化関連疾患（皮膚、髪および爪に関連する疾患など）の治療方法であって、当該治療を必要とする哺乳動物に対して、式I

20

【0009】

本発明の更に別の態様は、新規なタラロゾール代謝物と賦形剤またはキャリアとを含む、医薬組成物である。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】特定の動物種間における様々なタラロゾール代謝物の比較を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0011】

本発明の代謝物の薬学的に許容される塩としては、無機もしくは有機の酸または塩基の付加により形成される、公知の無毒性の塩が含まれる。酸付加塩の例には、酢酸塩、アジピン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、ドデシルスルホン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタスルホン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩が含まれるが、これらに限定されない。塩基性塩としては、アンモニウム塩、ナトリウム塩及びカリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩およびマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、ジシクロヘキシルアミン塩などの有機塩基の塩、アルギニンなどのアミノ酸の塩が含まれる。また、塩基性窒素含有基は、例えばハロゲン化アルキルにより四級化されてもよい。

30

【0012】

化合物の水酸基がin vivoでグリコシル化されることは当該技術分野において周知である。特定の水酸基含有タラロゾール代謝物が存在することが、かかるプロセスが研究対象であるヒトを含む哺乳動物で起こっている証拠である。一例示実施形態において、グリコシドは、グルクロン酸と代謝物に存在する1以上の水酸基との反応により生成されるグルクロニドである。

40

【0013】

本発明の医薬組成物は、キャリアの他に、安定化剤および保存剤を含んでもよい。当業者に公知な典型的なキャリア、安定化剤、およびアジュバンドの例は、非特許文献1に記載されている。

【0014】

50

本発明の新規な代謝物は単独で投与されうるが、好ましくは、当該代謝物と少なくとも1つの薬学的に許容可能なキャリアとを含む医薬配合物として投与されうる。必要に応じて、当業者に公知の他の治療を本発明の代謝物の投与に組み合わせてもよい。1つの組成物に2種以上の代謝物を含有させてもよい。

【0015】

本発明の代謝物は、細胞（角化細胞、繊維芽細胞、内皮細胞、脂腺細胞など）の増殖や分化、免疫機能（造血細胞など）に影響を及ぼしうる生物プロセス調節因子（modulator）であり、乾癬、二キビ、光線性角化症、湿疹、酒さ、魚鱗癬、脱毛症、光損傷皮膚などの皮膚、髪および爪に関連する疾患の治療に使用されうる。さらに、本発明の代謝物は、前立腺癌、基底細胞癌、扁平上皮細胞癌、メラノーマなどの癌の治療に使用されうる。本発明は、ヒトを含む哺乳動物における角質化疾患の治療方法であって、本発明の化合物、或いは本発明の化合物を含む若しくは本発明の化合物からなる医薬組成物を、前記哺乳動物に対して、他の薬剤を添加せずに、角化細胞などの表皮細胞のIP-10依存性異常増殖を阻害または抑制するのに効果的な量投与するステップを含む治療方法を含む。本方法の一実施形態では、前記異常細胞増殖は、基底細胞癌、扁平上皮細胞癌などの癌の一種であるが、これらに限定されない。他の実施形態において、前記異常細胞増殖はメラノーマの一種である。

10

【0016】

「効果的な量」とは、有益なまたは所望の結果を奏するのに十分な量のことをいう。例えば、治療量は所望の治療効果を達成する量である。一例示実施形態において、一日あたりの投与量は約0.005～約5mg/kgの範囲で変化しうる。かかる投与量は、病気や病気の症状の発現の防止に必要な量である「予防上の効果的な量」と同一でも異なってもよい。「効果的な量」は単回または複数回の投与、塗布または服用で達成されうる。

20

【0017】

最も効果的な投与法および投与量を決定する方法は当業者に周知であり、治療に使用する組成物、治療目的、治療対象の細胞、治療対象によって異なる。処置を施す医師が決定した投与量及びパターンで、単回投与または複数回投与することができる。

【0018】

一例示実施形態において、本発明の代謝物の投与対象は温血哺乳動物であり、ヒトであることが好ましい。

30

【0019】

本発明の代謝物を含む医薬組成物は、任意の好適な経路で投与することでき、例えば、経口投与、直腸投与、局所投与（経皮投与、エアロゾール投与、口腔投与、舌下投与など）、非経口投与（皮下投与、筋肉投与、静脈投与など）、腹腔内投与、肺内投与で投与することができる。好ましい投与経路は、投与対象の状態や年齢、および治療対象の疾患により異なることが理解されよう。

【実施例】

【0020】

マウス、ラット、イヌおよびヒトを対象にタラロゾールの安全性評価を行った。より詳しくは、マウス、ラットおよびヒトにおいて¹⁴C標識タラロゾール経口投与後の体内動態を調査し、タラロゾールの吸収、代謝および排泄に関する情報を得た。

40

【0021】

[実施例1]

(タラロゾール代謝物の分析)

雄および雌のCD-1マウス（体重：19～29g、血液採取用：n=3/性別/タイムポイント、体重バランス用：n=3/性別）、Sprague-Dawleyラット（体重：0.205～0.237kg、血液採取用：n=3/性別/タイムポイント、体重バランス用：n=3/性別）、ビーグル犬（体重：7～12kg、n=3）に対して、20%ヒドロキシプロピルβ-シクロデキストリンに溶解した¹⁴C標識タラロゾールを5mg/kgの用量で、単回経口投与した。健康な男性ボランティア（体重：76.6～

50

107.9 kg、n = 5) に対して、エタノールに溶解した ^{14}C 標識タラロゾール 4 mg を単回経口投与した。

【0022】

投与後、特定のタイムポイントにおいて血液を回収し、血漿を調製した。マウス、ラット、およびビーグル犬の尿および糞を、2日間、7日間、および8日間それぞれ採取した。ヒトの場合は、投与後288時間までのサンプルを採取し、また、投与後2時間および4時間に精液サンプルを採取した。

【0023】

様々な基質における放射能を液体シンチレーション計測 (LSC) により測定した。特定の血漿サンプル、尿サンプル、糞サンプルについて、代謝物放射能プロファイリングと特性評価 (characterization) を行った。ヒトの実験では、精液サンプルについて行った。代謝物放射能プロファイリングは、分取 HPLC の後、固体シンチレーション計測 (Packard TopCount) により行った。放射能ピークを積分して、各サンプルにおける個々の代謝物の分布率 (%) を求めた。代謝物の特性評価および同定は、適切な放射能モニタ (RAM) と連結させた LC/MS (Finnigan MAT LCQ、ポジティブまたはネガティブ ESI モード) により行った。

10

【0024】

動物種ごとに尿サンプルおよび糞サンプルをプールして分析を行った。血漿の分析は、投与後24時間までの数カ所のタイムポイントのサンプルについて行った。尿の分析は、単一期間 (マウス: 0 ~ 24 時間、ラット: 0 ~ 48 時間、イヌ: 0 ~ 72 時間) について行い、ヒトの場合は 0 ~ 12 時間、12 ~ 24 時間、24 ~ 48 時間、0 ~ 48 時間の期間について行った。また、糞の分析は 2 ~ 3 期間 (マウスおよびラット: 0 ~ 24 時間、24 ~ 48 時間、雄のイヌ: 0 ~ 24 時間、24 ~ 48 時間、48 ~ 72 時間、雌のイヌ: 24 ~ 48 時間、48 ~ 72 時間、72 ~ 96 時間) について行った、ヒトの場合、糞の分析は 0 ~ 48 時間、48 ~ 96 時間、96 ~ 144 時間、144 ~ 192 時間、192 ~ 288 時間、0 ~ 144 時間、144 ~ 288 時間、0 ~ 288 時間の期間について行った。

20

【0025】

^{14}C 標識タラロゾール放射能の PK パラメータは、平均血漿中濃度 (マウスおよびラット) または個々の血漿中濃度 (イヌおよびヒト) の時間軸に対するデータから決定した。PK パラメータ値は、WinNonlin ($^{\text{TM}}$) を用いて非コンパートメント法により求めた。

30

【0026】

実施例 1 に記載した HPLC データは下記の通りである。

LC システム: Waters 2695 Separation Module

分析カラム: C18 カラム、4.6 x 150 mm 3 μm

流量: 1.0 mL/min

移動相 A: 2% HCOOH 水溶液 (pH 3.2)

移動相 B: CH₃CN

勾配: 下記表に示す通りである。

40

【0027】

【表 1】

(min)	(mL/min)	A (%)	B (%)
0	0.7	100	0
3	0.7	100	0
28	0.7	75	25
48	0.7	65	35
78	0.7	30	70
83	0.7	0	100
88	0.7	0	100
90	0.7	100	0
105	0.7	100	0

10

【 0 0 2 8 】

[実施例 2]

(ラット子宮の上皮分化への影響：タラロゾール代謝物 M 4 の経口投与による、卵巢摘出ラットにおけるエストロゲン治療誘発性腔内角質化の阻害)

【 0 0 2 9 】

20

本動物モデルは、レチノイン酸 (R A) が卵巢摘出ラットのエストロゲン治療により誘発された腔内重層扁平上皮の角質化を抑制するという観察に基づく (Sietsema & DeLuca, 1982; Geiger & Weiser, 1989)。タラロゾールによる角質化完全抑制 (角質化スコア = 0) の ED_{50} 値は、 1.0 mg / kg / 日 であり；レチノイン酸の当該 ED_{50} 値は 5.1 mg / kg / 日 であった。3 日間の M 4 の経口投与により、卵巢摘出ラットにおけるエストロゲン治療誘発性の腔角質化が濃度依存的に阻害された。M 4 による角質化完全抑制 (角質化スコア = 0) の ED_{50} 値は、 1.2 mg / kg / 日 であった。

【 0 0 3 0 】

[実施例 3]

(タラロゾール代謝物による、I F N 活性化ヒト表皮角化細胞による I P - 1 0 産生の抑制)

30

【 0 0 3 1 】

ケモカインの C X C サブファミリーの一つである I P - 1 0 は、T リンパ球およびナチュラルキラー細胞を誘引する。I P - 1 0 は、乾癬などではアップレギュレートされている。特に、乾癬病変部の表皮角化細胞では I P - 1 0 の発現量が高い。活性化ヒト表皮角化細胞による I P - 1 0 産生の阻害は、炎症性皮膚疾患の新規な治療ターゲットとなりうる。図 1 に示すように、タラロゾール、そのエナンチオマーおよび代謝物 M 4 は、I P - 1 0 の発現を濃度依存的にダウンレギュレートした。

【 0 0 3 2 】

(結果および考察)

40

放射能の薬物動態 (P h a r m a c o k i n e t i c s)

【 0 0 3 3 】

^{14}C 標識タラロゾールの薬物動態 (P K) パラメータを表 1 に示す。

【 0 0 3 4 】

表 1 : ^{14}C 標識タラロゾールの平均薬物動態パラメータ

【表 2】

種 (0-t)	性別	Cmax (ng equiv/g)	Tmax (hours)	t _{1/2} (hours)	AUC _{0-t} (hr-ng equiv/g)	AUC _{0-∞} (hr-ng equiv/g)
マウス (0-48 h)	雄	2633	3.0	7.6	10215	10276
	雌	1839	1.0	12.4	6632	6767
ラット (0-48 h)	雄	1130	2.0	17.4	6720	6960
	雌	838	4.0	14.8	7670	7810
イヌ (0-168 h)	雄	2533	0.67	55.7	19555	19970
	雌	2719	0.67	49.0	21388	21902
ヒト (0-48 h)	男	20.7	3.00	19.4	269	301

血漿中換算量

濃度：¹⁴C 標識タラロゾールの ng 換算量。

【0035】

(放射能の排出)

マウス、ラット、イヌでは、90%を超える経口投与後の放射能回収率が達成された(表2を参照)。糞中の放射能排泄率は、雄および雌でそれぞれ78~89%、78~92%であった。

【0036】

表2：排泄物からの放射能回収率(%dose)

【表3】

種 (間隔)	性別	尿中 (%)	糞中 (%)	ケージ洗浄 液中(%)	全回収率 (%)
マウス (0-48 h)	雄	4.3	82.7	4.4	91.4
	雌	3.0	91.6	0.8	95.4
ラット (0-168 h)	雄	6.3	77.5	4.01	95.2
	雌	10.1	77.5	3.88	95.4
イヌ (0-192 h)	雄	4.1	88.7	0.8	93.6
	雌	2.9	89.0	0.5	92.4
ヒト (0-288)	男	7.3	72.2	--	87.7

【0037】

タラロゾールは大規模に代謝され、代謝物の大部分は糞中に排泄されることがわかった。マウス、ラット、イヌから得られた血漿、尿、糞から、未変化体の他に、17種、26種、29種の放射性成分がそれぞれ観察された。マウス血漿では、未変化¹⁴C標識タラロゾール、M3、M4、M9、M13が主要な放射性成分であった。血漿中の循環代謝物量はラットが一番多かった。ラットの血漿では、マウスで観察された代謝物の他に、M12およびM16が観察された。イヌでは、未変化¹⁴C標識タラロゾールおよびM4のみ

の特性が明らかにされた。マウスの糞では、未変化¹⁴C標識タラロゾールおよびM4が主要な代謝物であり、雄マウス糞中で放射能の6.11%、10.56%、雌マウス糞中で放射能の7.04%、15.16%をそれぞれ占めた。未変化¹⁴C標識タラロゾール、M4、M14、M15は、ラット糞中の主要な代謝物であり、雄ラット糞中で放射能の5.34%、4.95%、5.05%、6.42%；雌ラット糞中で放射能の4.60%、7.76%、4.82%、2.38%をそれぞれ占めた。

【0038】

M8およびM4は、イヌ糞中の主要な代謝物であり、雄イヌ糞中で放射能の11.73%、19.88%；雌イヌ糞中で放射能の8.86%、17.01%をそれぞれ占めた。マウスの尿中では未変化¹⁴C標識タラロゾールは検出されなかった。ラット尿中では、未変化¹⁴C標識タラロゾールおよびM4は微量放射性成分として観察され、放射能の0.07~1.90%を占めた。2種の微量放射性成分(M9およびM10)が、イヌの尿中に同定され、放射能の0.45~1.34%を占めた。

【0039】

ヒトにおいては、タラロゾールは大規模に代謝された。未変化¹⁴C標識タラロゾールの他に、合計で7種類の代謝物が同定された。M3およびM4は、モノヒドロキシ化タラロゾールとして同定された。M14aおよびM14bは、ジヒドロキシ化タラロゾールとして同定された。M18およびM19は、ジヒドロキシ化タラロゾールのグルクロニドとして同定された。M17についてはプロトン化分子イオンが決定されたが、データからは構造は明らかにできなかった。

【0040】

ヒトにおける¹⁴C標識タラロゾールは、複数部位が酸化された後、グルクロン酸化される代謝経路が主要であった。未変化タラロゾールは、AUC_{0-24h}から、全血漿中放射能の6.03%を占めた。3種類の主要循環代謝物(M4、M14a、M18)は、全血漿中放射能の27.8%、12.8%、10.7%をそれぞれ占めた。M19は全血漿放射能の5.60%を占めた。未変化タラロゾール、M4、M14a、M18、M19は、AUC_{0-24h}値から、全血漿中放射能の62.9%であった。代謝物M4は、主要な糞中代謝物であり、ヒト糞中で放射能の16%であった。未変化タラロゾールおよび他の糞中代謝物は微量であり、全放射能の5%未満であった。未変化タラロゾールは、0~48時間ヒト尿サンプルでは検出されず、全ての尿中代謝物は放射能の1%未満であった。精液サンプル中では未変化タラロゾールおよびM4は微量放射性成分であり、M14aが主要な精液中代謝物であった。

【0041】

(代謝物の特性評価および同定)

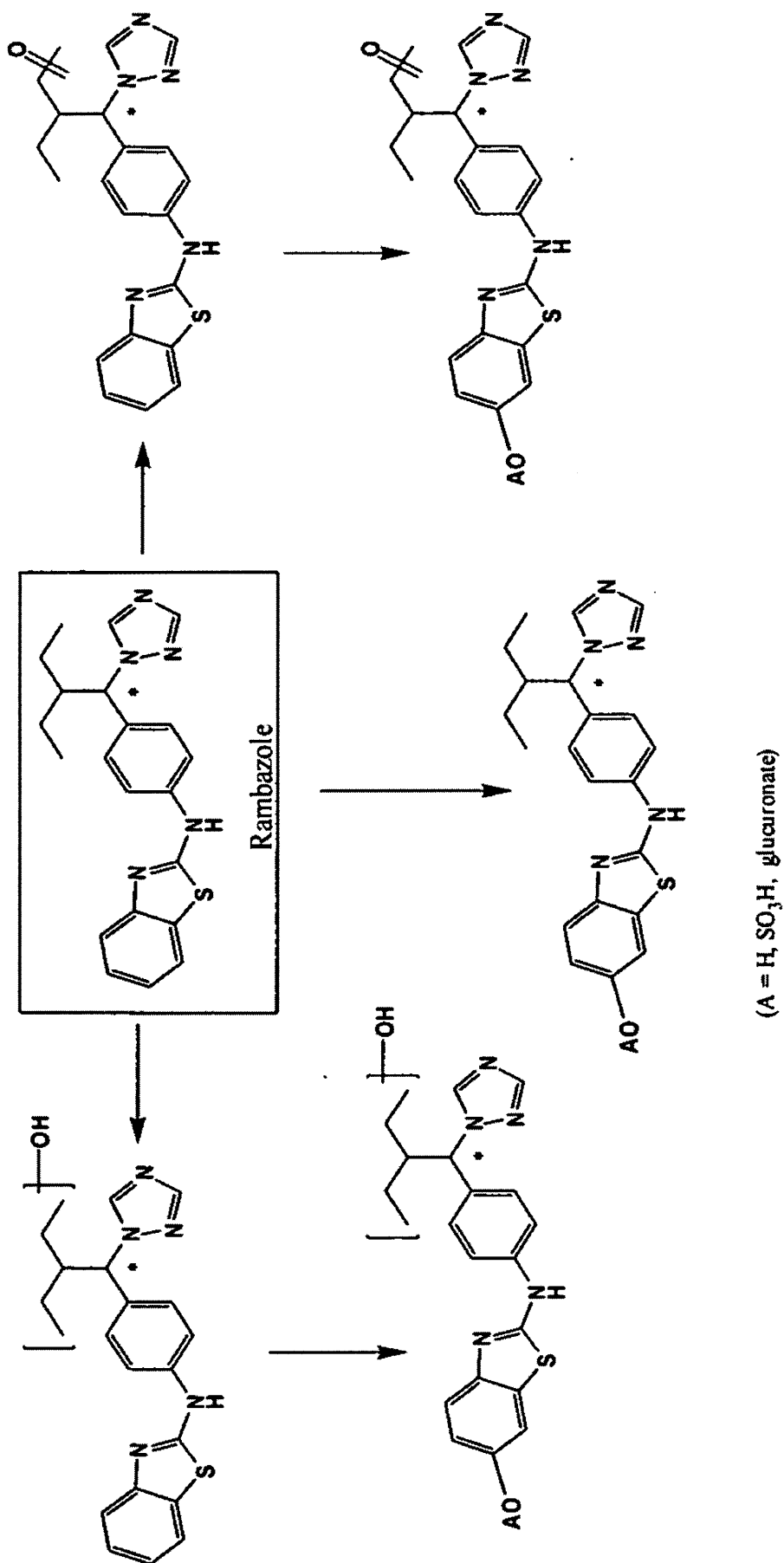
LC/MS/MSにより同定および/または特性評価したタラロゾール代謝物を表3に示す。¹⁴C標識タラロゾールは、ベンズチアゾール環の酸化によりM4へ、アルキル側鎖の酸化によりM3およびM13へそれぞれ代謝された。ベンズチアゾール環およびアルキル側鎖の両方の酸化により、M14およびM15に代謝された。M14がグルクロニル成分または硫酸塩成分と結合すると、それぞれM9またはM16が生じた。M14およびM15が硫酸塩成分と結合すると、それぞれM11およびM12が生じた。イヌのみで発見された他の代謝経路では、M4またはM9に対して162原子量(おそらく単糖)の付加が生じ、M8またはM10がそれぞれ得られた。

【0042】

タラロゾール代謝経路の例を以下に示す。

【0043】

【化 3】

「*」は¹⁴C標識を示す

10

20

30

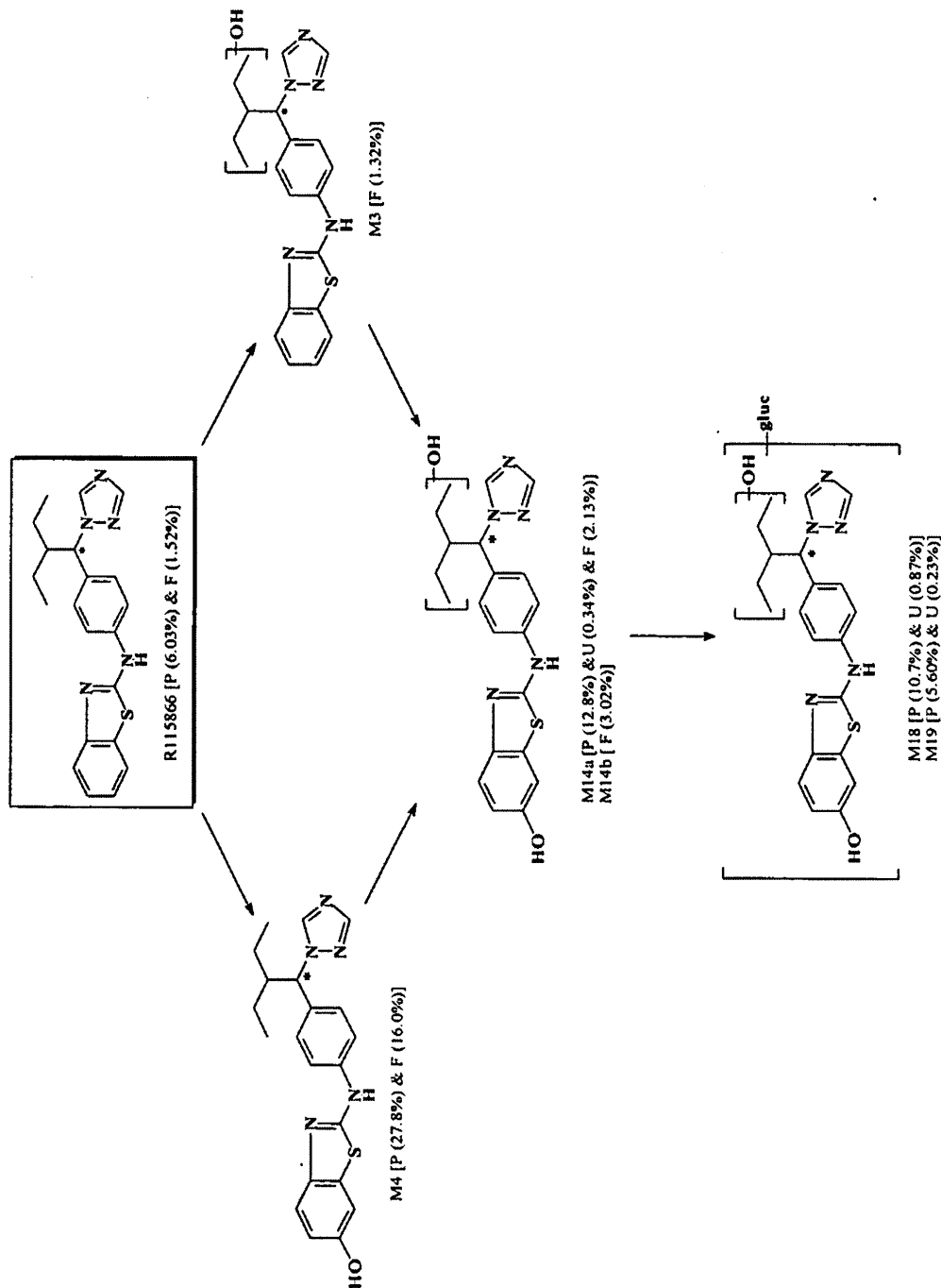
40

50

【 0 0 4 4 】

ヒトにおけるタラロゾール代謝経路を以下に示す。

【化 4】



R 1 1 5 8 6 6 = タラロゾール

「*」は ^{14}C 標識を示すP : 血漿 (% AUC_{0-24h}) U : 尿 (% dose) F : 糞 (% dose)

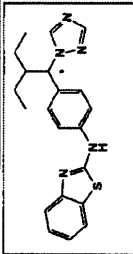
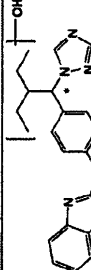
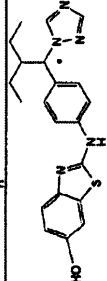
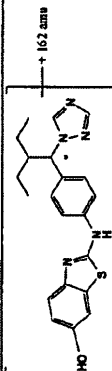
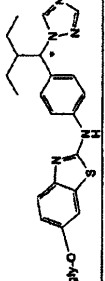
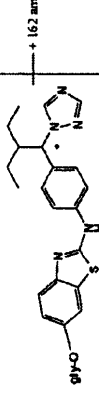
【 0 0 4 5 】

上記の詳細説明は、如何なる場合も本発明の範囲を限定するものではない。さらに、開示された特徴の組み合わせは、必ずしも本発明の課題に必須ではない。本明細書中に引用した全ての文献、特許および公開公報の開示は、その全体を本明細書に援用する。

【 0 0 4 6 】

表 3 : 動物種間のタラロゾール代謝物の比較

【表 4】

ピーク レンジ	代謝物 コード	構造	MW	R _s (min)	ヒト (0.067 mg/kg) ^a			マウス (5 mg/kg) ^b			
					血漿 0-24h AUC (% Sample)	尿 % Dose	糞 % Dose	精液	血漿 0-24 h ^c AUC (% Sample)	尿 % Dose	糞 % Dose
		14Cタロゾール全放射能 (全回収率)			211.3 ng*hr/g (100.0%)	7.29	80.36		9092.5 ng*hr/g M 66113.0 ng*hr/g F	4.27 M 2.96 F	82.70 M 91.59 F
		ラジオクロマトグラフからの未同定代謝物			22 peaks 78.37 ng*hr/g (37.07%)	19 peaks 4.84	26 peaks	20 peaks	10 peaks 4529.9 ng*hr/g (42.16%) M 2686.6 ng*hr/g (40.72%) F	13 peaks 3.93 M 2.88 F	16 peaks 55.97 M 56.69 F
33	Talarozole		377	~74	12.74 ng*hr/g (6.03%)	ND	1.52	X	1377.5 ng*hr/g (15.15%) M 1420.2 ng*hr/g (21.48%) F	ND	6.11 M 7.04 F
28	M3		393	~60	ND	ND	1.32	ND	438.83 ng*hr/g (4.83%) M 445.29 ng*hr/g (6.73%) F	ND	ND
29	M4		393	~62	58.74 ng*hr/g (27.8%)	ND	16.00	X	402.45 ng*hr/g (4.43%) M 492.2 ng*hr/g (7.44%) F	0.02 M 0.01 F Rt未確認	10.56 M 15.16 F
	M8		555	~44							
	M9		569	~49					1937.3 ng*hr/g (21.31%) M 1208.2 ng*hr/g (18.27%) F	ND	ND
	M10		731	~33							

【表 5】

ピーク レンジ	代謝物 コード	構造	MW	R _t (min)	ラット (5 mg/kg) ^c			イヌ (5 mg/kg) ^d		
					血漿 0-24h AUC (% Sample)	尿 % Dose	糞 % Dose	血漿 0-24 h ^e AUC (% Sample)	尿 % Dose	糞 % Dose
		14Cタラゾール全放射能 (全回収率)			7045.6 ng*hr/g M 8995.6 ng*hr/g F	6.33 M 10.07 F	77.53 M 77.57 F	17047 ng*hr/g M 18225 ng*hr/g F	4.13 M 2.89 F	88.66 M 89.00 F
		ラジオクロマトグラフからの未同定代謝 物			14 peaks 2505.2 ng*hr/g (35.56%) M 2649.7 ng*hr/g (29.45%) F	11 peaks 3.47 M 5.61 F	22 peaks 48.90 M 52.18 F	16 peaks 9781.7 ng*hr/g (57.39%) M 7739.4 ng*hr/g (42.47%) F	13 peaks 1.80 M 1.68 F	16 peaks 48.95 M 43.94 F
33	Talarozole		377	~74	778.38 ng*hr/g (11.05%) M 3523.2 ng*hr/g (39.17%) F	0.10 M 1.90 F	5.34 M 4.60 F	4132.9 ng*hr/g (24.24%) M 4228.0 ng*hr/g (23.20%) F	ND	1.22 M 1.59 F
28	M3		393	~60	429.53 ng*hr/g (6.10%) M 402.48 ng*hr/g (4.47%) F	ND	DN			
29	M4		393	~62	493.84 ng*hr/g (7.01%) M 331.07 ng*hr/g (3.68%) F	0.07 M 0.29 F	4.95 M 7.76 F	3132.4 ng*hr/g (18.37%) M 6257.6 ng*hr/g (34.33%) F	0.04 M 0.01 F	19.88 M 17.01 F
	M8		555	~44				ND	ND	11.73 M 8.86 F
	M9		569	~49	312.30 ng*hr/g (4.43%) M 1084.8 ng*hr/g (12.06%) F	ND	ND	ND	1.35 M 0.45 F	4.31 M 3.09 F
	M10		731	~33					0.84 M 0.64 F	ND

表 3 (続き)

【 0 0 4 8 】

10

20

30

40

【表 6】

ピーク レンジ	代謝物 コード	構造	MW	R _t (min)	ヒト (0.067 mg/kg) ^a			マウス (5 mg/kg) ^b			
					血漿 : 0-24h AUC (% Sample)	尿 % Dose	糞 % Dose	精液	血漿 : 0-24 h ^c AUC (% Sample)	尿 % Dose	糞 % Dose
	M11		489	~36							
	M12		487	~41							
	M13		391	~67					406.52 ng*hr/g (4.47%) M 360.47 ng*hr/g (5.45%) F	ND	ND
14	M14a		409	~42	27.10 ng*hr/g (12.83%)	0.34	2.14	X			
15	M14b		409	~44	ND	ND	3.02	X			
	M15		407	~55							
	M16		473	~55							
31	M17		439	~68	ND	ND	2.38	ND			
7	M18		585	~34	22.52 ng*hr/g (10.66%)	0.87	ND	ND			
9	M19		585	~36	11.83 ng*hr/g (5.60%)	0.23	ND	ND			

表 3 (続き)

【 0 0 4 9 】

10

20

30

40

【表 7】

ピーク レンジ	代謝物 コード	構造	MW	R _t (min)	ラット (5 mg/kg) ^c			マウス (5 mg/kg) ^d		
					血漿 AUC (% Sample)	尿 % Dose	糞 % Dose	血漿 AUC (% Sample)	尿 % Dose	糞 % Dose
	M11		489	~36	1177.6 ng*hr/g (16.71%) M 298.32 ng*hr/g (3.32%) F	ND	ND			
	M12		487	~41	583.62 ng*hr/g (8.28%) M 268.42 ng*hr/g (2.98%) F	ND	ND			
	M13		391	~67	557.70 ng*hr/g (7.92%) M 219.16 ng*hr/g (2.44%) F	ND	ND			
14	M14a		409	~42	ND	ND	5.05 M 4.82 F			
15	M14b		409	~44						
	M15		407	~55	ND	ND	6.42 M 2.38 F			
	M16		473	~55	207.48 ng*hr/g (2.94%) M 218.47 ng*hr/g (2.43%) F	0.16 M 0.31 F Rt未確認	1.42 M 1.33 F Rt未確認			
31	M17		439	~68						
7	M18		585	~34						
9	M19		585	~36						

表 3 (続き)

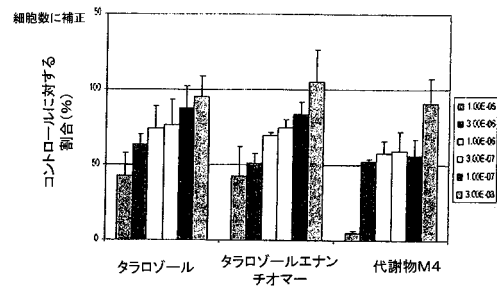
10

20

30

40

【図 1】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 17/14	(2006.01)	A 6 1 P 17/14
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
C 0 7 D 417/12	(2006.01)	C 0 7 D 417/12

(74)代理人 100137497

弁理士 大森 未知子

(72)発明者 バレット デブラ

アメリカ合衆国 0 8 5 4 0 ニュージャージー州 プリンストン スウィート 3 2 0 0 カレ
ッジ ロード イースト 6 0 0

審査官 坂崎 恵美子

(56)参考文献 特表2 0 0 0 - 5 0 3 6 7 0 (J P , A)

岡野定輔, 新・薬剤学総論, 1 9 8 7 年, 改訂第3版, 第2 0 6 - 2 0 9 頁

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0

A 6 1 P 1 7 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 0

C 0 7 D 4 1 7 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)